

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局



(43)国際公開日
2004年12月23日 (23.12.2004)

PCT

(10)国際公開番号
WO 2004/110972 A1

(51)国際特許分類⁷: C07C 51/06, 53/128,
231/06, 233/05, 309/73 // C07M 7:00

郡三国町山岸テクノポート一丁目5番2号 小野薬品工業株式会社内 Fukui (JP).

(21)国際出願番号: PCT/JP2004/008387

(74)代理人: 大家 邦久 (OHIE,Kunihisa); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目14番6号 セルバ人形町6階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(22)国際出願日: 2004年6月9日 (09.06.2004)

(81)指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka (JP).

(84)指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72)発明者; および

添付公開書類:

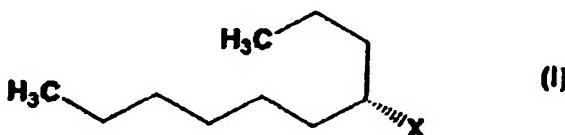
— 国際調査報告書

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 濱田 康正 (HAMADA,Yasumasa) [JP/JP]; 〒264-0021 千葉県千葉市若葉区若松町2072番地50 Chiba (JP). 長谷川 知之 (HASEGAWA,Tomoyuki) [JP/JP]; 〒913-0032 福井県坂井郡三国町山岸テクノポート一丁目5番2号 小野薬品工業株式会社内 Fukui (JP). 松井 敏明 (MATSUI,Toshiaki) [JP/JP]; 〒913-0032 福井県坂井郡三国町山岸テクノポート一丁目5番2号 小野薬品工業株式会社内 Fukui (JP). 笠松 栄史 (KASAMATSU,Eiji) [JP/JP]; 〒913-0032 福井県坂井

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54)Title: PROCESS FOR PRODUCING (2R)-2-PROPYLOCTANOIC ACID AND INTERMEDIATE THEREFOR

(54)発明の名称: (2R)-2-プロピルオクタン酸の製造方法、その中間体



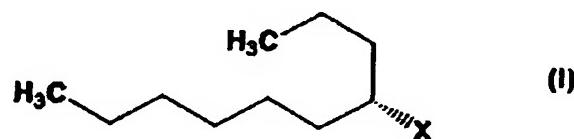
optionally protected hydroxy), subjecting the compound to a reaction for increasing the number of carbon atoms by 1 to convert it into (2R)-2-propyloctanamide, recrystallizing the amide, and then hydrolyzing it. Thus, (2R)-2-propyloctanoic acid can be efficiently obtained without involving a dangerous reaction through a smaller number of steps than in conventional processes.

(57)Abstract: A process for producing (2R)-2-propyloctanoic acid which comprises subjecting (2R)-2-hexyloxirane to a ring-opening reaction with carbon number increase by 2, subsequently subjecting the reaction product to a hydroxy-protecting reaction to convert it into a compound represented by the formula (I): (I) (wherein X represents



(57) 要約:

(2R)-2-ヘキシルオキシランを2炭素増炭開環反応に付し、次いで水酸基を保護反応に付し式(I)



(式中、Xは保護されていてもよい水酸基を表す。)で示される化合物へと変換し、さらに1炭素増炭反応に付して(2R)-2-プロピルオクタンアミドへと変換した後再結晶を行ない、これを加水分解する(2R)-2-プロピルオクタン酸の製造方法に関する。本発明の方法によれば、従来法よりも少ない工程数で、危険反応を伴わずに効率的に(2R)-2-プロピルオクタン酸を得ることができる。

明細書

(2R) - 2-プロピルオクタン酸の製造方法、その中間体

5 技術分野

本発明は、アストロサイトの機能異常による神経変性疾患の予防および治療剤として有用な(2R) - 2-プロピルオクタン酸の製造方法、その製造中間体およびその精製方法に関する。

10 背景技術

ラセミ体の2-プロピルオクタン酸は、アストロサイトの機能異常による神経変性疾患の予防および治療剤として知られている（例えば、WO99/58513号参照）。その後の研究の結果、R体の2-プロピルオクタン酸が特に強い活性を示すことが明らかになり、そのためR体を効率よく得る方法について

15 種々検討が行われている。

(2R) - 2-プロピルオクタン酸の製造方法としては、例えば、(1)不斉補助基としてカンファースルタムを用いる方法、(2)不斉補助基としてL-プロリノールを用いる方法、(3)ラセミ体の2-(2-プロピニル)オクタン酸を光学分割後、還元する方法が知られている（欧州特許出願公開第1078921号明細書、特開平8-295648号公報、特開平8-291106号公報参照）。

また、(2R) - 2-プロピルオクタン酸の製造に用いられる中間体の一つである光学活性な4-アルカノール類の合成方法として光学活性なアルキルオキシランとハロゲン化エチルマグネシウムとを反応させる方法が開示されている（特開平1-275541号公報参照）。

(2R) - 2-プロピルオクタン酸の製造中間体の従来の製造方法は、工程数が多く、また危険反応を伴うことから、最終目的物の医薬品を工業的に生産する上で効率的な方法であるとは言い難い。

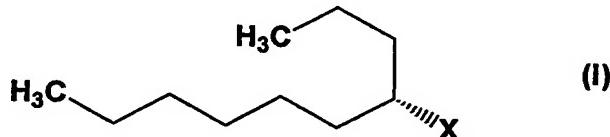
したがって、本発明の課題は、従来よりも少ない工程数で、危険反応を伴わずに、効率的に (2R) - 2-プロピルオクタン酸を得ることのできる工業生産に適した製造方法を提供することにある。

本発明者らは、鋭意研究を行った結果、(2R) - 2-ヘキシリオキシランから、3工程で、結晶性がよく精製性に優れた (2R) - 2-プロピルオクタンアミドを経由することにより、高い光学純度 (99%ee 以上) の (2R) - 2-プロピルオクタン酸を得ることに成功し、本発明を完成した。

また、本発明の (2R) - 2-プロピルオクタン酸の製造方法に有用な中間体化合物である (2R) - 2-プロピルオクタンアミド、(1S) - 1-プロピルヘプチル p-トルエンスルホナートおよび (1S) - 1-プロピルヘプチル 4-メタンスルホナートは新規化合物である。

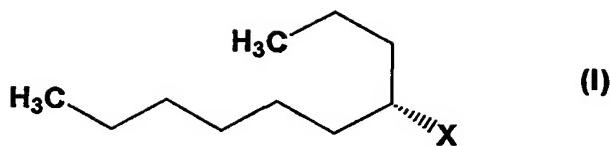
すなわち、本発明は、

1. (2R) - 2-ヘキシリオキシランを 2 炭素増炭開環反応に付し、次いで水酸基を保護反応に付すことにより式 (I)



(式中、X は保護されていてもよい水酸基を表す。) で示される化合物へと変換し、さらにこれを 1 炭素増炭反応に付して (2R) - 2-プロピルオクタンアミドへと変換後、再結晶を行ない、さらにこれを加水分解することを特徴とする (2R) - 2-プロピルオクタン酸の製造方法、
2. (2R) - 2-プロピルオクタンアミドを加水分解することを特徴とする (2R) - 2-プロピルオクタン酸の製造方法、

3. 式 (I)

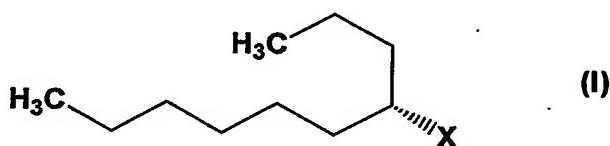


(式中、Xは前記1と同じ意味を表す。)で示される化合物を1炭素増炭反応に付することを特徴とする(2R)-2-プロピルオクタンアミドの製造方法、
5

4. (2R)-2-プロピルオクタンアミド、

5. 実質的に純粋な(2R)-2-プロピルオクタンアミド、

6. 式 (I)

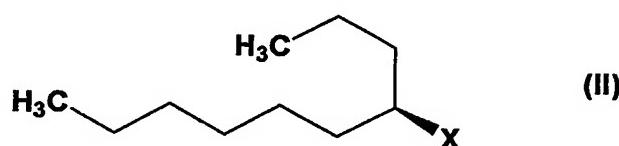


10 (式中、Xは保護されていてもよい水酸基を表す。)で示される化合物、

7. Xがp-トルエンスルホニルオキシ基またはメタニスルホニルオキシ基である前記6記載の化合物、

8. (2S)-2-プロピルオクタンアミドを加水分解することを特徴とする(2S)-2-プロピルオクタン酸の製造方法、

15 9. 式 (II)

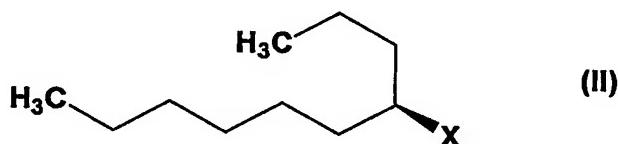


(式中、Xは保護されていてもよい水酸基を表す)で示される化合物を1炭素増炭反応に付することを特徴とする(2S)-2-プロピルオクタンアミドの製造方法、

20 10. (2S)-2-ヘキシリオキシランを2炭素増炭開環反応に付し、次

いで水酸基を保護反応に付すことにより式(II)で示される化合物へと変換し、さらにこれを1炭素増炭反応に付して(2S)-2-プロピルオクタンアミドへと変換後、再結晶を行ない、さらにこれを加水分解することを特徴とする(2S)-2-プロピルオクタン酸の製造方法、

- 5 11. (2S)-2-プロピルオクタンアミド、
 12. 実質的に純粹な(2S)-2-プロピルオクタンアミド、
 13. 式(II)



(式中、Xは保護されていてもよい水酸基を表す)で示される化合物、

- 10 14. Xがp-トルエンスルホニルオキシ基またはメタンスルホニルオキシ基である前記13記載の化合物、および
 15. それらの製造方法等に関する。

本明細書中、「高純度」とは化学的純度と光学純度が共に高いことを表わす。

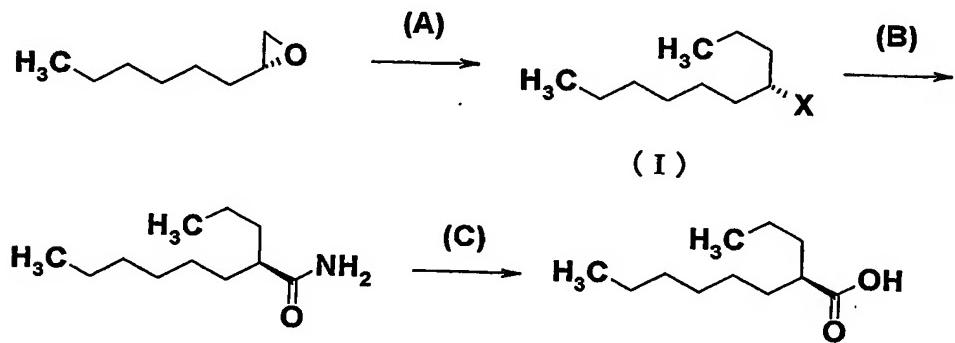
- 15 本明細書中、「実質的に純粹な」とは、化学的純度が95%以上で、かつ光学純度が95%ee以上であることを表わす。

本発明の製造方法で使用する式(I)の化合物中、Xで示される「保護されていてもよい水酸基」とは、「脱離能を有する保護基で保護された水酸基」を意味する。「脱離能を有する保護基で保護された水酸基」としては、例えば、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリクロロメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ジフェニルホスホノキシ基、ジエチルホスホノキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、ナフタレンスルホニルオキシ基、p-プロモベンゼンスルホニルオキシ基、

p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、m-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、o-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基等が挙げられ、好ましくは、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、クロロメタノスルホニルオキシ基、トリクロロメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基であり、より好ましくは、メタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基である。

本発明の方法は、下記の反応工程式 (A) ~ (C) に従って行われる。工程 (A) は (2R)-2-ヘキシリオキシランを 2 炭素増炭開環反応に付し、
 10 次いで水酸基を保護反応に付すことによる式 (I) で示される化合物への変換反応であり、工程 (B) は、式 (I) で示される化合物を 1 炭素増炭反応に付し、次いでこれを加水分解することによる (2R)-2-プロピルオクタノンアミドへの変換反応であり、工程 (C) は、(2R)-2-プロピルオクタノンアミドを加水分解し、(2R)-2-プロピルオクタノン酸を得る反応
 15 である。

反応工程式



以下、各工程について詳述する。

工程 (A) :

(2R)-2-ヘキシリオキシランから式 (I) で示される化合物への変

換反応は、(2R)-2-ヘキシルオキシランを2炭素増炭開環反応に付し、次いで水酸基を保護反応に付すことにより行われる。

この2炭素増炭開環反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、2-メトキシエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、ジメトキシエタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ヘキサメチルホスホラミド、ジメチルイミダゾリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2-ピリミジノン、またはこれらの2種以上の任意の比率の混合溶媒等）中、金属触媒（例えば、シアノ化銅、塩化銅、ヨウ化銅、臭化銅、塩化リチウム、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、塩化チタン等）の存在下または非存在下にエチル基を有する有機金属試薬（例えば、塩化エチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、ジエチルマグネシウム、エチルリチウム、二塩化エチルアルミニウム、塩化ジエチルアルミニウム、トリエチルアルミニウム、エチルトリメチルシラン、トリエチルマンガンリチウム、塩化エチル亜鉛、ジエチル亜鉛、テトラエチルスズ、塩化トリエチルスズ、臭化トリエチルスズ、二塩化ジエチルスズ、二臭化ジエチルスズ、三塩化エチルスズ、トリエチルボラン、またはこれらと上記の金属触媒を任意の割合で混合した試薬等）を-78~20°Cで反応させることにより行われる。

水酸基の保護反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、2-メトキシエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、ジメトキシエタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ヘキサメチルホス

ホラミド、ジメチルイミダゾリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2-ピリミジノン、またはこれらの任意の比率の混合溶媒等) を用いるかもしくは無溶媒中で、塩基 [アルキルアミン (例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプチルアミン等) 、芳香族アミン (例えば、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ルチジン、コリジン等) 、またはこれらのアミンの混合物等、またはアルカリ金属の水素化物 (例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)] の存在下もしくは非存在下、スルホニルクロリド (例えば、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、クロロメタンスルホニルクロリド、トリクロロメタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド、ナフタレンスルホニルクロリド、p-ブロモベンゼンスルホニルクロリド、p-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、m-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、o-ニトロベンゼンスルホニルクロリド等) 、ホスホリルクロリド (例えば、ジフェニルホスホリルクロリド、ジエチルホスホリルクロリド等) または、酸無水物 (例えば、トリフルオロ酢酸無水物等) を加え、-78~50°Cで反応させることにより行われる。

工程 (A) の (2R)-2-ヘキシリオキシランを2炭素増炭開環反応に付し、次いで水酸基を保護反応に付す式 (I) で示される化合物への変換反応は、中間体として生成する (4S)-デカン-4-オールを単離せずに反応系内で水酸基を保護反応に付す1段階 (ワンポット) で行ってもよいし、中間体を単離し水酸基を保護反応に付す2段階で行ってもよいが、1段階 (ワンポット) で行うことが好ましい。

工程 (A) をワンポットで行う方法は、(2R)-2-ヘキシリオキシランを2炭素増炭開環反応に付した後、生成する (4S)-デカン-4-オ-

ルを単離せずに水酸基の保護反応に付すことにより行われる。すなわち、

(2 R) - 2-ヘキシリオキシランに有機溶媒中、金属触媒の存在下または非存在下にエチル基を有する有機金属試薬を-78~20°Cで反応させ、続いてこの反応系内で水酸基の保護反応を行う。水酸基の保護反応は反応混合物に塩基の存在下もしくは非存在下、スルホニルクロリド、ホスホリルクロリドまたは酸無水物を加え、-78~50°Cで反応させることにより行われる。

工程 (A) の (2 R) - 2-ヘキシリオキシランを 2 炭素増炭開環反応による (4 S) - デカン-4-オールへの変換反応では、有機溶媒としてテト

ラヒドロフランを用いることが好ましい。また、金属触媒である塩化銅と共に有機金属試薬として塩化エチルマグネシウムを用いることが好ましい。

式 (I) で示される化合物としては、(1 S) - 1-プロピルヘプチル p-トルエンスルホナートおよび (1 S) - 1-プロピルヘプチル メタンスルホナートが好ましい。

工程 (A) で、(4 S) - デカン-4-オールから式 (I) 中の X が p-トルエンスルホニルオキシ基を表す (1 S) - 1-プロピルヘプチル p-トルエンスルホナートへの変換反応では、有機溶媒を用いずに (無溶媒で)、スルホニルクロリドとして p-トルエンスルホニルクロリドを用い、塩基としてピリジンを用いることが好ましい。

工程 (A) で、(4 S) - デカン-4-オールから式 (I) 中の X がメタノスルホニルオキシ基を表す (1 S) - 1-プロピルヘプチル メタンスルホナートへの変換反応では、有機溶媒としてテトラヒドロフラン、スルホニルクロリドとしてメタンスルホニルクロリドを用い、塩基としてトリエチルアミンと 4-ジメチルアミノピリジンを併用することが好ましい。

工程 (B) :

工程 (A) で得られた式 (I) で示される化合物から (2 R) - 2-プロ

ピルオクタンアミドへの変換反応は、式（I）で示される化合物を1炭素増炭反応に付し、次いでこれを加水分解することにより行われる。

1炭素増炭反応としては、例えばシアノ化反応が挙げられる。シアノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、2-メトキシエチルエーテル、ジメトキシエタン、アセトニトリル、1, 4-ジオキサン、アセトン、ヘキサメチルホスホラミド、ジメチルイミダゾリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2-ピリミジノン、またはそれらの任意の比率の混合溶媒等）中、シアノ化試薬（例えば、シアノ化カリウム、シアノ化ナトリウム、シアノ化リチウム、シアノ化カルシウム、シアノ化トリメチルシリル、シアノ化ジエチルアルミニウム、t-ブチルシアニド、アセトンシアノヒドリン等）と20～80°Cにて反応させることにより行われる。

加水分解反応も公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、2-メトキシエチルエーテル、ジメトキシエタン、アセトニトリル、1, 4-ジオキサン、アセトン、ヘキサメチルホスホラミド、ジメチルイミダゾリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2-ピリミジノン、またはそれらの任意の比率の混合溶媒等）中または無溶媒で、過酸（例えば、過酸化水素、t-ブチルヒドロペルオキシド、過安息香酸、m-クロロ過安息香酸等またはこれらの水溶液等）を、0～50°Cで反応させることにより行われる。

工程（B）で示される式（I）の化合物を1炭素増炭反応に付し（2R）-2-プロピルオクタンニトリルとし、さらにこれを加水分解して（2R）-2-プロピルヘプタンアミドへ変換する反応は、中間体として生成する（2R）-2-プロピルオクタンニトリルを単離せずに反応系内で加水分解

反応に付す1段階（ワンポット）で行ってもよいし、中間体を単離し加水分解反応に付す2段階で行ってもよいが、1段階（ワンポット）法が好ましい。

上記の工程（B）をワンポットで行う方法は、式（I）で示される化合物をシアン化反応に付した後、生成する（2R）-2-プロピルオクタンニトリルを単離せずに加水分解反応に付すことにより行われる。すなわち、式（I）で示される化合物を有機溶媒中、シアン化試薬と20～80°Cにて反応させ、続いて反応系内に過酸を加えて、0～50°Cの温度で加水分解反応を行う。

工程（B）において、（1S）-1-プロピルヘプチル p-トルエンスルホナートを1炭素増炭反応に付し（2R）-2-プロピルオクタンニトリルへと変換するシアン化反応では、有機溶媒としてジメチルスルホキシド、シアン化試薬としてシアン化ナトリウムを用いることが好ましい。

工程（B）において、（1S）-1-プロピルヘプチル メタンスルホナートを1炭素増炭反応に付し（2R）-2-プロピルオクタンニトリルへと変換するシアン化反応では、有機溶媒としてジメチルスルホキシド、シアン化試薬としてシアン化リチウムを用いることが好ましい。

工程（B）において、（2R）-2-プロピルオクタンニトリルを加水分解し、（2R）-2-プロピルオクタンアミドへと変換する反応では、有機溶媒としてジメチルスルホキシド、過酸として35%過酸化水素水を用いることが好ましい。

工程（B）の変換反応の際、高純度の（2R）-2-プロピルオクタンアミドを得るために必要であれば、再結晶を行ない精製することができる。再結晶溶媒としては、例えば、水、エタノール、メタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、アセトニトリル、アセトン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、n-ヘプタン、炭酸ジエチル、t-ブチルメチルエーテル、酢酸また

はこれらの2種以上の任意の比率の混合溶媒等が挙げられるが、好ましくは、水ーアセトニトリルの混合溶媒である。

工程 (C) :

(2R) - 2-プロピルオクタンアミドから (2R) - 2-プロピルオクタ
5 タン酸への変換反応は、(2R) - 2-プロピルオクタンアミドを加水分解
反応に付すことにより行われる。この加水分解反応は公知であり、例えば、
酸〔鉱酸（例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、硝酸、リン酸、またはこれらの
混合物等）、有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ
酢酸、トリクロロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、
10 ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、シ
ュウ酸、クエン酸またはこれらの混合物等）、またはこれらの混合物等、また
またはこれらの水溶液等〕を用いて20～160°Cにて反応させて得られる。

工程 (C) の (2R) - 2-プロピルオクタンアミドを加水分解し、(2
R) - 2-プロピルオクタン酸への変換反応では、酸として6m。1/L 塩
15 酸と酢酸の混合物を用いることが好ましい。

その他、上記の反応工程式において、例えば、工程 (A) 中、有機金属試
薬として不飽和有機金属試薬（例えば、塩化ビニルマグネシウム、臭化ビニ
ルマグネシウム、塩化エチニルマグネシウム、臭化エチニルマグネシウム等）
を用いて2炭素増炭反応に付し、生成した(4R) - 1-デセン-4-オ
20 ルまたは(4R) - 1-デシン-4-オールを工程 (B) および工程 (C)
の反応に付し、得られた(2R) - (2-プロペニル) オクタン酸または(2
R) - (2-プロピニル) オクタン酸を WO99/58513 号または WO00/48982
号に記載の方法により還元し、高純度の(2R) - 2-プロピルオクタン酸
を得ることもできる。

25 また、当業者にとって明らかなように、本発明において、(2R) - 2-
ヘキシリオキシランの代わりに(2S) - 2-ヘキシリオキシランを出発原

料として用いることにより、高純度の(2S)-2-プロピルオクタン酸を製造することもできる。

本発明で得られる中間体および生成物は、公知の単離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、蒸留、減圧蒸留、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマト
5 グラフィーなどにより、単離精製することができる。

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように、記号 は紙面の向こう側(すなわち α -配置)に結合していることを表し、 は紙面の手前側(すなわち β -配置)に結合していることを表し、 は α -配置、 β -配置またはそれらの任意の比率の混合物であることを表し、 は、 α -配置と β -配置の任意の比率の混合物であることを表す。

発明の効果

本発明は、アストロサイトの機能異常による神経変性疾患の予防および/
15 または治療用医薬品として有用な、光学純度の高い(2R)-2-プロピル
オクタン酸を、(2R)-2-ヘキシリオキシランから、結晶性の(2R)
-2-プロピルオクタンアミドを経由し、加水分解することにより得る方法
を提供したものである。本発明の方法は、従来法に比べて少ない工程数で、
危険反応を伴わずに、効率的に(2R)-2-プロピルオクタン酸を得ること
20 とのできる工業的生産に適した方法である。

発明を実施するための最良の形態

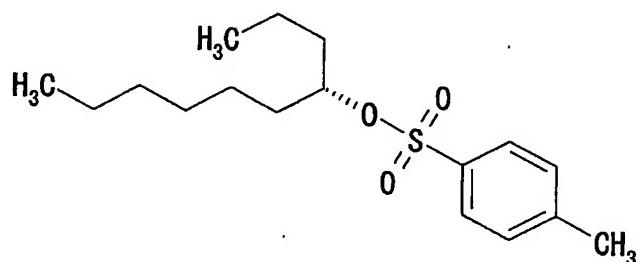
以下に実施例を挙げて本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定される
ものではない。以下に示す実施例においてNMRの測定溶媒は、すべて重ク
25 ロロホルムである。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されるカッコ内

の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。

実施例 1：(1S) - 1-プロピルヘプチル p-トルエンスルホナートの
製造

5

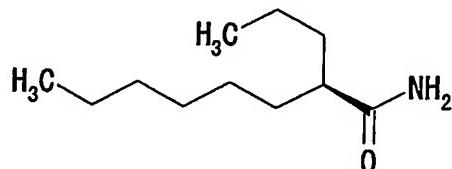


アルゴン雰囲気下、塩化銅 (15.8mg) のテトラヒドロフラン (2.21mL) 溶液に、-20°Cで (2R) - 2-ヘキシリオキシラン (1.22mL, 100% ee) を滴下した後、2.11mol/L 塩化エチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (4.55mL) を滴下した。反応混合物を-20°Cで 1.5 時間攪拌後、p-トルエンスルホニルクロリド (1.83g) のテトラヒドロフラン溶液を滴下し、さらに 1.5 時間攪拌した。その後、0°Cまで昇温し 3.5 時間攪拌した。反応混合物に水およびピリジンを加え 0°Cで 40 分攪拌後、酢酸エチルを加え、10%硫酸 (×2回)、水および飽和食塩水で順次洗浄し、濃縮することにより、下記の物性値を有する標題化合物 (2.27g)を得た。

15 TLC : R_f 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) ;
NMR : δ 0.82-0.87 (m, 6H), 1.10-1.35 (m, 10H), 1.49-1.64 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 4.57 (m, 1H), 7.32 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.79 (d, 2H, J=8.4Hz)。

実施例 2：(2R) - 2-プロピルオクタンアミドの製造

20

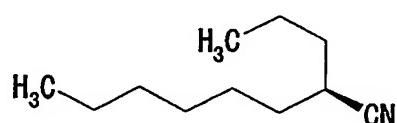


アルゴン雰囲気下、実施例1で製造した化合物(1.5g)のジメチルスルホキシド(9.6mL)溶液にシアノ化ナトリウム(470mg)を加え、40°Cで10時間攪拌した。反応混合物を水浴で冷却した後に、35%過酸化水素水(0.42mL)を滴下し、次いで炭酸カリウム(78.8mg)を加えた後、40°Cで攪拌した。40°Cにて攪拌開始後、1.5時間後と6時間後にさらに35%過酸化水素水(0.42mL)を滴下し、40°Cで攪拌した。続いて0°Cで飽和亜硫酸ナトリウム水溶液および水を加え、結晶を析出させた。結晶をろ取り、水およびアセトニトリル：水=1:1の混合溶媒で順次洗浄し、下記の物性値を有する標題化合物を得た(352mg)。

10 TLC: R_f 0.24 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);
 NMR: δ 0.84-0.94 (m, 6H), 1.26-1.64 (m, 14H), 2.04-2.15 (m, 1H), 5.42 (bs, 1H), 5.59 (bs, 1H);
 光学純度: 99.5%ee (HPLCにより確認、(2R)-2-ヘキシリオキシランより)。

15

実施例3: (2R)-2-プロピルオクタンニトリルの製造

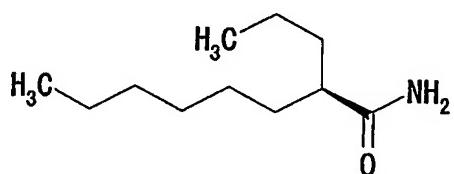


アルゴン雰囲気下、実施例1で製造した化合物(2.44g, 100%eeの(4S)-デカン-4-オールより調製)のジメチルスルホキシド(14mL)溶液にシアノ化ナトリウム(688mg)を加え、40°Cで10時間攪拌した。反応液にヘプタン:酢酸エチル=1:9の混合溶媒を加え、水および飽和食塩水で順次洗浄し、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:1)で精製することにより、下記の物性値を有する標題化合物(815mg)を得た。

TLC : R_f 0.54 (ヘキサン : �酢酸エチル = 10 : 1) ;
 NMR : δ 0.89 (t, 3H, J=6.8Hz), 0.96 (t, 3H, J=7.0Hz), 1.12-1.70 (m, 14H), 2.50 (m, 1H) ;
 光学純度 : 98.5%ee (HPLCにより確認)。

5

実施例4：(2R)-2-プロピルオクタンアミドの製造

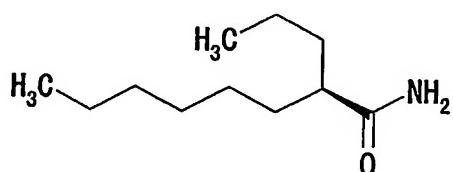


実施例3で製造した化合物 (156mg, 98.5%ee) のジメチルスルホキシド (1.95mL) 溶液を水浴で冷却し、35%過酸化水素水 (0.23mL) を滴下した後、炭酸カリウム (25.7mg) を加えた。反応混合物を40°Cで3時間攪拌した後、0°Cで飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (1mL) および水 (2mL) を加え結晶を析出させた。結晶をろ取し、ヘプタンおよび水で洗浄し、標題化合物 (172mg)を得た。

光学純度 : 98.9%ee (HPLCにより確認)。

15

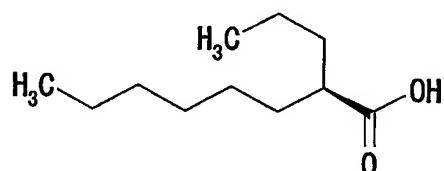
実施例5：(2R)-2-プロピルオクタンアミドの再結晶



光学純度が 96.0%ee である実施例4で製造した化合物 (500mg) をアセトニトリル (4.5mL) および水 (5.5mL) に加熱溶解させ、放冷し、析出した結晶を濾取した。水で結晶を洗浄し、標題化合物 (430mg)を得た。

光学純度：99.5%ee (HPLCにより確認)。

実施例 6：(2R)-2-プロピルオクタン酸の製造



5 実施例 2 または 5 で製造した化合物 (70 mg, 99.5%ee) に酢酸 (0.35 mL) および 6 mol/L 塩酸 (0.35 mL) を加えた後、130°Cで10時間攪拌した。反応混合物を放冷し、ヘプタンを加え、飽和食塩水で洗浄し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製することにより、下記の物性値を有する標題化合物 (52.4 mg)を得た。

TLC : R_f 0.54 (ヘキサン：酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR : δ 0.86-0.93 (m, 6H), 1.25-1.50 (m, 12H), 1.57-1.67 (m, 2H), 2.36 (m, 1H) ;

光学純度：99.2%ee (フェナシルエステルへと誘導し、HPLCにより光学純度確認)。

実施例 7：(2S)-2-プロピルオクタン酸の製造

(2R)-2-ヘキシルオキシランの代わりに (2S)-2-ヘキシルオキシランを用いて実施例 1 → 実施例 2 → 実施例 6 と同様の操作を行ない、以下20の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.54 (ヘキサン：酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR : δ 0.86-0.93 (m, 6H), 1.25-1.50 (m, 12H), 1.57-1.67 (m, 2H), 2.36 (m, 1H) ;

旋光度： $[\alpha]_D +5.19$ ($c=2.70$, クロロホルム)。

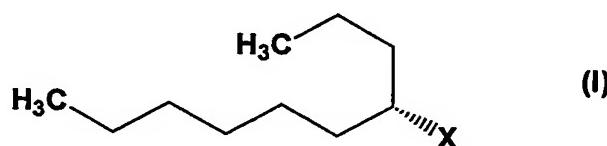
産業上の利用可能性

本発明は、(2R)-2-ヘキシリオキシランから、結晶性の(2R)-2-プロピルオクタンアミドを経由し、加水分解することにより、アストロサイトの機能異常による神經変性疾患の予防および／または治療用医薬品として有用な(2R)-2-プロピルオクタン酸を高い光学純度で得る方法を提供したものである。本発明の製造方法は、従来法よりも少ない工程数で、危険反応を伴わずに効率的に(2R)-2-プロピルオクタン酸を得ることのできる工業生産に適した方法である。

請 求 の 範 囲

1. (2R) - 2-ヘキシルオキシランを 2 炭素増炭開環反応に付し、次いで水酸基を保護反応に付すことにより式 (I)

5



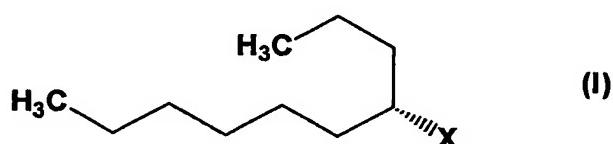
(式中、Xは保護されていてもよい水酸基を表す。) で示される化合物へと変換し、さらにこれを 1 炭素増炭反応に付して (2R) - 2-プロピルオクタノンアミドへと変換後、再結晶を行ない、さらにこれを加水分解することを特徴とする (2R) - 2-プロピルオクタン酸の製造方法。

10

2. (2R) - 2-プロピルオクタノンアミドを加水分解することを特徴とする (2R) - 2-プロピルオクタン酸の製造方法。

3. 式 (I)

15

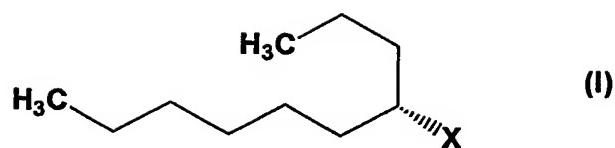


(式中、Xは請求の範囲 1 と同じ意味を表す。) で示される化合物を 1 炭素増炭反応に付することを特徴とする (2R) - 2-プロピルオクタノンアミドの製造方法。

20 4. (2R) - 2-プロピルオクタノンアミド。

5. 実質的に純粋な (2R) - 2-プロピルオクタノンアミド。

6. 式 (I)



(式中、Xは保護されていてもよい水酸基を表す。) で示される化合物。

5

7. Xがp-トルエンスルホニルオキシ基またはメタンスルホニルオキシ基である請求の範囲6記載の化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008387

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C51/06, 53/128, 231/06, 233/05, 309/73//C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C51/06, 53/128, 231/06, 233/05, 309/73, C07M7:00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 7-316092 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 December, 1995 (05.12.95), Claims; Par. No. [0018]; page 41, example 7(33); page 42, example 8(3)	2,4,5
Y A	WO 99/58513 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 November, 1999 (18.11.99), Page 1; Claims	2,4,5 1,3
X	JP 1-275541 A (Japan Energy Corp.), 06 November, 1989 (06.11.89), Claims; examples 1, 2	6,7

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 August, 2004 (09.08.04)

Date of mailing of the international search report
24 August, 2004 (24.08.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2004/008387

JP 7-316092 A 1995.12.05 EP 632008 A1
 CA 2124784 A
 TW 248552 A
 CN 1100408 A
 JP 9-118644 A
 DE 69408373 E
 ES 2113574 T3
 JP 10-204023 A
 JP 10-324626 A
 KR 225299 B1
 US 6201021 B1
 KR 253725 B1
 CN 1322524 A
 US 2003/0096802 A1

WO 99/58513 A1 1999.11.18 AU 9936303 A
 BR 9910399 A
 EP 1078921 A1
 NO 200005660 A
 KR 2001043514 A
 MX 2000011021 A1
 CN 1309652 A
 US 6333415 B1
 HU 200102401 A2
 US 2002/0028947 A1
 ZA 200006439 A
 NZ 508100 A
 DE 69906275 E
 TW 509672 A
 ES 2195564 T3

JP 1-275541 A 1989.11.06 (Family: none)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl. ' C07C51/06, 53/128, 231/06, 233/05, 309/73 // C07M7:00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl. ' C07C51/06, 53/128, 231/06, 233/05, 309/73, C07M7:00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 7-316092 A (小野薬品工業株式会社) 1995. 12. 05 特許請求の範囲, [0018], 第41頁実施例7(33), 第42頁実施例8(3)	2, 4, 5
Y A	WO 99/58513 A1 (小野薬品工業株式会社) 1999. 11. 18 第1頁, 特許請求の範囲	2, 4, 5 1, 3
X	JP 1-275541 A (日本鉱業株式会社) 1989. 11. 06 特許請求の範囲, 実施例1, 2	6, 7

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に旨及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 08. 2004

国際調査報告の発送日

24. 8. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

爾見 武志

4H 9547

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号 PCT/JP2004/008387

JP 7-316092 A	1995.12.05	EP 632008 A1 CA 2124784 A TW 248552 A CN 1100408 A JP 9-118644 A DE 69408373 E ES 2113574 T3 JP 10-204023 A JP 10-324626 A KR 225299 B1 US 6201021 B1 KR 253725 B1 CN 1322524 A US 2003/0096802 A1
WO 99/58513 A1	1999.11.18	AU 9936303 A BR 9910399 A EP 1078921 A1 NO 200005660 A KR 2001043514 A MX 2000011021 A1 CN 1309652 A US 6333415 B1 HU 200102401 A2 US 2002/0028947 A1 ZA 200006439 A NZ 508100 A DE 69906275 E TW 509672 A ES 2195564 T3
JP 1-275541 A	1989.11.06	ファミリーなし